

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 616-003.218 – 008.817 – 056.7 - 091

Сакал А.А., Товажнянская В.Д., Титов Е.В., Долгая О.В.

СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА

КЗОЗ «Областная клиническая больница, центр неотложной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проблема муковисцидоза является актуальной и требует изучения. В статье приводим случай собственного аутопсийного наблюдения муковисцидоза, произошедшего в г. Харьков. Несмотря на относительно невысокой процент заболеваемости, муковисцидоз представляет серьезную проблему. 70 % муковисцидоза выявляются в течение первых двух лет жизни ребёнка. С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось. В целях ранней диагностики муковисцидоз входит в программу обследования новорождённых на наследственные и врождённые заболевания. Большинство детей с клинически выраженным процессом погибают на первом году жизни, а выжившие остаются инвалидами и в нашей стране часто не доживают до 30 лет.

Ключевые слова: муковисцидоз, фиброз поджелудочной железы, поликистоз легких, кистозный фиброз.

Данная работа является фрагментом НИР «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)», № гос. регистрации 0115U000987.

Введение

Муковисцидоз — наследственное системное заболевание, которое обусловлено мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризуется поражением желез внешней секреции и выраженными нарушениями функций органов дыхания.

В основе заболевания лежит мутация в гене CFTR, который локализован в середине длинного плеча 7-ой хромосомы [2]. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется в большинстве стран Европы. Частота встречаемости в мире 1:2000 — 1:2500 среди новорождённых. Если оба родителя являются носителями мутировавшего гена, то риск рождения больного ребёнка составляет 25 %. Носители только одного дефектного гена не болеют. По данным исследований частота гетерозиготного носительства гена равна 2-5 % [1].

Обнаружено близко 2000 мутаций гена муковисцидоза. Мутация проявляется нарушением структуры и функции белка, который называется муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости. Происходит сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что обуславливает клиническую картину. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте обнаруживаются уже во внутриутробном периоде и с возрастом больного нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами затрудняет отток и приводит к застою с расширением

выводных протоков желез, атрофией ткани и развитием фиброза [3]. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы снижается. Кроме формирования склероза, имеет место нарушение функций фибробластов [5]. Фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цитлиарный фактор, который обладает антицелиарной активностью [4].

Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. В просвете бронхов вязкое слизисто-гнойное содержимое. Часто обнаруживаются ателектазы и участки эмфиземы. У многих больных течение патологического процесса в лёгких осложняется наложением бактериальной инфекции и формированием деструкции [6].

В поджелудочной железе обнаруживается диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кисты мелких и средних протоков. Также очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, стаз в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные инфильтраты в междольковых пространствах, фиброзная трансформация и развитие цирроза [7]. Нередко муковисцидоз сочетается с различными пороками развития желудочно-кишечного тракта [8].

Различают следующие клинические формы муковисцидоза:

- преимущественно лёгочная форма (респираторная, бронхолёгочная);
- преимущественно кишечная форма;
- смешанная форма с одновременным пора-

жением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;

– атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и пр.) [7].

70 % муковисцидоза выявляются в течение первых двух лет жизни ребёнка. С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось [9].

В целях ранней диагностики муковисцидоз входит в программу обследования новорождённых на наследственные и врождённые заболевания [8].

Для постановки диагноза необходимо наличие четырёх критериев: хронический бронхолегочный процесс и кишечный синдром, случаи муковисцидоза у родных братьев и сестер, положительные результаты потового теста. Диагностически достоверным критерием муковисцидоза является содержание ионов хлора выше 60 ммоль/л и натрия — выше 70 ммоль/л. Для подтверждения диагноза требуется положительный трёхкратный потовый тест с содержанием хлоридов пота выше 60 ммоль/л. Важное значение в диагностике муковисцидоза имеет копрологическое исследование [1].

Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остаётся неблагоприятным. Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше. При поздней диагностике и неадекватной терапии прогноз менее благоприятный. Большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

Критерием качества диагностики и лечения муковисцидоза является средняя продолжительность жизни больных. В европейских странах этот показатель достигает 40 лет, в Канаде и США — 48 лет, а в России — 22—29 лет [4].

Собственные исследования

Далее приводим случай наблюдения муковисцидоза из собственной практики.

Аутопсия умершего мужчины, 20 лет. Из анамнеза известно, что считал себя больным с 12 лет, когда был установлен диагноз муковисцидоз, по данному заболеванию являлся инвалидом детства. Состоял на учете в генетическом центре. Получал соответствующее лечение. 28.04.2016г. появились жалобы на выраженную одышку, приступообразный кашель с трудноотделяемой мокротой, чувство нехватки воздуха, головокружение, в связи с чем был доставлен бригадой скорой помощи в областную клиническую больницу г. Харькова. В связи с тяжестью состояния был госпитализирован в ПИТ.

Во время нахождения больного в стационаре было проведено исследование. Объективно: состояние больного тяжелое, пониженного пита-

ния, кожные покровы бледные с серым оттенком. Дыхание поверхностное, ЧДД 40 в минуту. Перкуторно над легкими притупление легочного звука. Аускультативно над легкими с двух сторон влажные звучные мелкопузырчатые хрипы над всей поверхностью легких. Левая граница сердца в пятом межреберье на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, деятельность ритмичная, пульс 114 ударов в минуту. АД 130/70 мм.рт.ст. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз — $13,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты - 10%, моноциты - 1%, миелоциты -1%, п/я — 25%, с/я - 55%, токсическая зернистость — 3 у.ед. В биохимическом анализе крови: общий белок - 68,1г/л, АЛТ — 212,1ед/л, АСТ — 263,0 ед/л, общий билирубин — 10мкмоль/л, мочевины — 6,1ммоль/л, калий — 5,93ммоль/л, хлор — 94,5ммоль/л, натрий — 132,3, глюкоза — 7,2ммоль/л. По УЗИ: уплотнение створок МК с митральной регургитацией 1-ой ст, трикуспидальная регургитация 1-2 ст. Признаки легочной гипертензии, гепатомегалия. Признаки хронической диффузной патологии паренхимы печени. Признаки хронического холецистита. Рентгенография ОГК: признаки бронхоэктатической болезни. ЭКГ: синусовая тахикардия. Перегрузка правого предсердия. Диффузные изменения миокарда. Несмотря на проводимую терапию, 3.05.16г. наступила биологическая смерть.

На аутопсии: труп мужчины, молодого возраста, астенического телосложения, резко пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Подкожно жировая клетчатка в области передней грудной стенки толщиной 0,2 см, передней брюшной стенки 0,5 см. Плевральные полости свободны от патологических скоплений и сращений. Плевра сероватого цвета, гладкая, блестящая.

Сердце умеренно увеличено преимущественно за счёт правых отделов, масса его 380гр. Митральный клапан слегка утолщен, желтоватый. В полостях сердца умеренное количество смешанных преимущественно красных свёртков крови. Миокард буроватый, толщиной в правом желудочке 0,6 см, в левом 1,6 см. Просвет коронарных артерий очагово сужен за счет единичных атеросклеротических бляшек, интима их желтоватая. Интима аорты желтоватая, гладкая с небольшим количеством атеросклеротических бляшек.

Слизистая гортани трахеи и главных бронхов серовато-синюшная, просвет свободен. В просвете трахеи и главных бронхов содержится большое количество вязких желтоватых масс (**рис. 1**). Остальные разветвления бронхов также содержат подобные массы, их просвет с участками резкого расширения диаметром до 5,0 см цилиндрического характера протяженностью от 1,5 до 4,0 см.

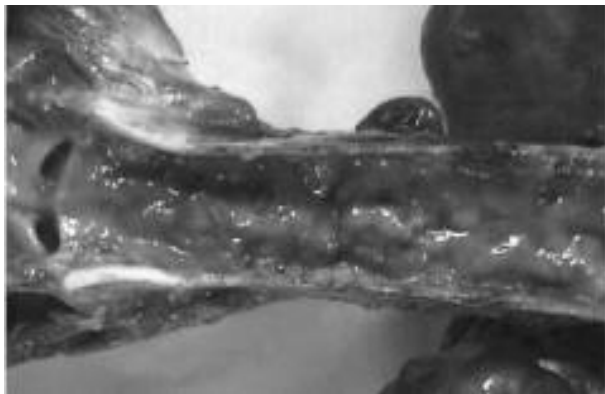


Рис. 1. Желтовато-зеленоватые гнойные массы в просвете трахеи. Макропрепарат.

Легкие объёмные, воздушнотестоватые, тяжёлые с множеством участков уплотнения и повышенной воздушности на всем протяжении. На разрезе паренхима пестрого вида, красновато-синюшная с сероватыми участками в очагах уплотнения, с наличием множественных кистовидных полостей, преимущественно заполненных желтоватыми массами (рис. 2). В просвете легочных сосудов жидкая кровь и её свёртки.



Рис. 2. Красновато-синюшная с сероватыми участками паренхима легких с наличием множественных кистовидных полостей, заполненных желтоватыми массами. Макропрепарат.

Слизистая оболочка пищевода синюшная, продольно-складчатая, слегка отечна. В просвете желудка небольшое количество слизевидных масс; слизистая складчатая, сероватая, с наличием мелких поверхностных эрозий диаметром до 0,1 см, преимущественно по большей кривизне. Слизистая тонкой и толстой кишок с синюшным оттенком с соответствующим рельефом, в просвете соответствующее содержимое в умеренном количестве. Желчевыводящие пути проходимы. Желчный пузырь размером 7,0x2,0x1,7 см, содержит жидкую темно-оливковую желчь. Печень массой 1500 г, плотноватая, со слегка закругленным краем; капсула гладкая, ткань красновато-коричневая. Сосуды полнокровны. Поджелудочная железа плотно-эластичная, слегка увеличена в объёме. На

разрезе ткань белесая, волокнистая с наличием кистовидных полостей диаметром 0,2-1,0 см. Селезёнка массой 85 г с дрябловатой капсулой, на разрезе серовато-вишневая с умеренным соскобом пульпы.

Микроскопические изменения в органах: в сердце – неравномерно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный отёк, периваскулярный кардиосклероз. Печень с расширенными портальными трактами. Цитоплазма гепатоцитов в состоянии белковой дистрофии, с суженными желчными протоками, отмечается небольшая лимфоидная инфильтрация и дистрофические изменения портальных трактов.

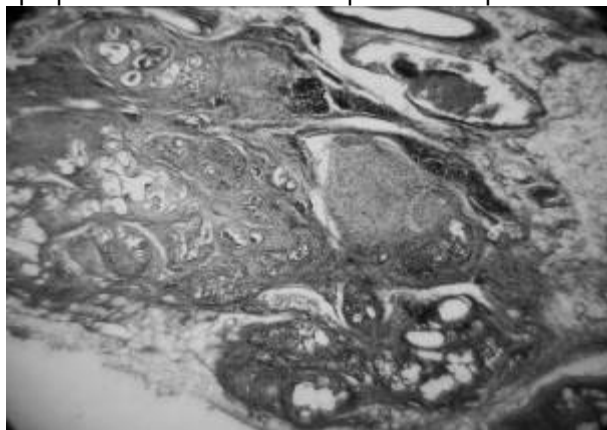


Рис. 3. Расширение междольковых и внутридольковых протоков с неравномерной ацинарной атрофией ткани поджелудочной железы.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100.

Поджелудочная железа с перидуктальным и междольковым фиброзом и склерозом. Наличие мелких кист различного размера вследствие расширения междольковых и внутридольковых протоков и ацинусов, с неравномерной ацинарной атрофией (рис. 3). Лёгкие – паренхима лёгких безвоздушна, с очагами эмфиземы. Расширенные альвеолы на всем протяжении заполнены фибринозно-гнойным экссудатом с примесью эритроцитов слущенных клеток альвеолярного эпителия, резко полнокровные сосуды, расширенные бронхи со слущенным бронхиальным эпителием, альвеолы заполнены фибринозно-гнойным экссудатом. В устьях кистозно-расширенных слизистых бронхиальных желез – гнойные пробки. В просветах бронхоэктазов большое количество распадающихся лейкоцитов, фибрин (рис. 4, 5). Стенка цилиндрического бронхоэктаза с хроническим воспалительным инфильтратом с пролиферацией в стенке с расширенным просветом, заполненным воспалительным гнойным экссудатом.

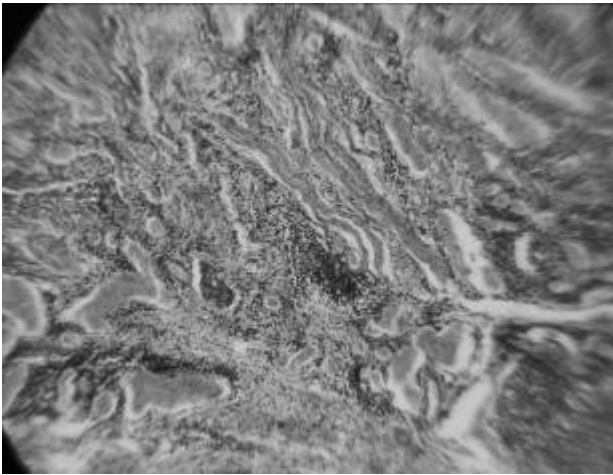


Рис. 4. Расширенные альвеолы на всем протяжении заполнены фибринозно-гнойным экссудатом с примесью эритроцитов, слущенных клеток альвеолярного эпителия, резко полнокровные сосуды, расширенные бронхи со слущенным бронхиальным эпителием. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100.

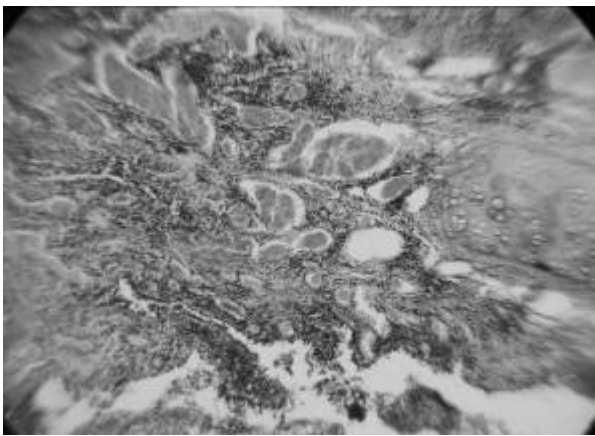


Рис. 5. В устьях кистозно-расширенных слизистых бронхиальных желез – гнойные пробки. В просветах бронхоэктазов большое количество распадающихся лейкоцитов, фибрин. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x100.

На основании клинических данных, макроскопических и микроскопических изменений был сформулирован следующий патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Муковисцидоз. – Е 84.8.

Непосредственная причина смерти: Хроническая легочно-сердечная недостаточность.

Реферат

ВИПАДОК МУКОВІСЦИДОЗУ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ПАТОЛОГОАНАТОМА

Сакал Г.О., Товажняньска В.Д., Титов Є.В., Долга О.В.

Ключові слова: муковісцидоз, фіброз підшлункової залози, полікістоз легень, кістозний фіброз.

Проблема муковісцидозу є актуальною і потребує вивчення. У статті наводимо випадок власного аутопсійного спостереження муковісцидозу, що стався у м. Харків. Незважаючи на відносно невисокий відсоток захворюваності, муковісцидоз представляє серйозну проблему. 70% муковісцидозу виявляються протягом перших двох років життя дитини. З впровадженням неонатального скринінгу час виявлення значно скоротився. З метою ранньої діагностики муковісцидоз входить в програму обстеження новонароджених на спадкові і вроджені захворювання. Більшість дітей з клінічно вираженим процесом гинуть на першому році життя, а ті, що вижили, залишаються інвалідами і, в нашій країні, часто не доживають до 30 років.

Основной патологоанатомический диагноз: Муковисцидоз: кистозный фиброз поджелудочной железы, поликистоз легких с наличием множественных цилиндрических бронхоэктазов.

Осложнения: Хронический гнойный бронхит, нагноившиеся бронхоэктазы, крупноочаговая двусторонняя фибринозно-гнойная пневмония; множественные очаги корнефикации легких. Венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Отек головного мозга.

По рубрикам сличения клинического и патологоанатомического диагнозов имело место их совпадение.

Заключение

Таким образом, несмотря на относительно невысокий процент заболеваемости, муковисцидоз представляет серьезную проблему. Большинство детей с клинически выраженным процессом погибают на первом году жизни, а выжившие остаются инвалидами и в нашей стране часто не доживают до 30 лет.

Литература

1. Амелина Е.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни / Е.Л. Амелина, А.В. Черняк, А.Л. Черняев // Пульмонология. – 2001. - № 3. - С. 61-64.
2. Иващенко Т.Э. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза / Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов. - СПб. : Интермедика, 2002. – 256 с.
3. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): Метод. рекомендации / [Н.И. Капранов, Л.А. Шабалова, Н.Ю. Каширская и др.]. - М. : Медпрактика, 2001. – 76 с.
4. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Т.Ю. Капустина - М., 2002. – 22 с.
5. Новиков П.В. Врожденные и наследственные заболевания / П.В. Новиков. - М. : Издательский дом "Династия", 2007. – 542 с.
6. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease / C. Koch // Pediatric Pulmonology. - 2002. - Vol. 34. - P. 232-236.
7. Ostedgaard L.S. CFTR with a partially deleted R domain corrects the cystic fibrosis chloride transport defect in human airway epithelia in vitro and in mouse nasal mucosa in vivo / L.S. Ostedgaard, J. Zabner, D.W. Vermeer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 2002. - Vol. 99. - P. 3093-3098.
8. Salvatore F. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes / F. Salvatore, O. Scudiero, G. Castaldo // Am. J. Med. Genet. - 2002. - Vol.111. - P. 88-95.
9. Tiddens H.A. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis / H.A. Tiddens // Pediatric Pulmonology. - 2002. - Vol. 34. - P. 228-231

Summary

CASE OF CYSTIC FIBROSIS IN PRACTICE OF PATHOLOGIST

Sakal A.A., Tovazhnyanska V.D., Titov Ye.V., Dolga O.V.

Key words: cystic fibrosis, pancreatic fibrosis, cystic lung.

Cystic fibrosis is an urgent problem, which requires further investigation. The article presents a case of cystic fibrosis in our autopsy practice that occurred in Kharkiv. Thus, despite relatively low percentage of the disease, cystic fibrosis is a serious problem. 70% of cystic fibrosis is identified during the first two years of a child's life. Implementation of neonatal screening the time in detecting this pathology is considerably reduced. In order to make its early diagnosis, it is recommended to include cystic fibrosis into the screening program of newborns for hereditary and congenital diseases. Most children with clinically marked symptomatic process die in their first year of life, and the survivors are handicapped and in our country often do not live up to 30 years.